

重症2型喘息の治療法選択のための エンドタイプの説明

免責事項

- 未承認医薬品や、承認医薬品の承認されていない使用法について講演者が論じることがありますが、そのような場合、1つ以上の法域での承認状況を表している可能性があります
- 講演者が適応外使用や未承認使用について言及する場合には、その旨を必ず開示するようUSF HealthおよびtouchIMEから通知を受けています
- USF HealthやtouchIMEの活動においてこれらの製品や使用方法が言及されても、未承認製品や未承認の使用方法をUSF HealthおよびtouchIMEが推奨したり暗示したりするものではありません
- USF HealthおよびtouchIMEは、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません

専門家委員会



Katharine Woessner博士（座長）

Scripps Clinic Medical Group,
サンディエゴ、カリフォルニア州、米国



Louis-Philippe Boulet教授

Laval University,
ケベック市、カナダ



Arnaud Bourdin教授

Arnaud de Villeneuve Hospital,
モンペリエ、フランス

議題

重症2型喘息がもたらす深刻な影響

エンドタイプ分類とバイオマーカーは、重症2型喘息の治療法の選択にどのように役立つか

最近のデータと臨床ガイドラインは、どのように重症2型喘息患者の長期管理の参考となるか

重症2型喘息がもたらす深刻な影響

Katharine Woessner博士

Scripps Clinic Medical Group、
サンディエゴ、カリフォルニア州、米国



重症喘息とそのエンドタイプ

- 重症喘息の定義の概要—ERS/ATS¹およびGINA²ガイドラインで使用されている定義：

高用量のICS-LABAの服用を最適化して寄与因子に対する治療を十分に遵守しているにもかかわらずコントロールできない喘息、または高用量治療を漸減すると悪化する喘息²

- 喘息患者の約4～10%は重症喘息である^{1,3}

重症喘息エンドタイプ^{4,5}

T2 high型炎症

- 好酸球
- IL-4、IL-5、IL-13
- IgE

非T2 low型炎症

- 好中球
- T_H2マーカーがない
- 混合顆粒球

- T2 high型は、喘息のある全患者の約50～70%で発生する、最も優勢的なエンドタイプである^{6,7}
- T2喘息には通常、若年発症型アレルギー喘息、中高年発症型好酸球性喘息、アスピリン喘息が含まれる⁵

ATS、American Thoracic Society; ERS、European Respiratory Society; GINA、Global Initiative for Asthma; ICS、吸入ステロイド薬; IgE、免疫グロブリンE; IL、インターロイキン; LABA、長時間作用性β2刺激薬; T2、2型; T_H2、Th2細胞。

1. Chung KF, et al. *Eur Respir J*. 2014;43:343–73; 2. GINA. 2021. 以下で入手可能：www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SCREEN-WMS.pdf (2021年10月27日アクセス) ; 3. Hekking P-PW, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:896–902; 4. Godar M, et al. *MAbs*. 2018;10:34–45; 5. Kuruvilla ME, et al. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:219–33; 6. Seys SF, et al. *Respir Res*. 2017;18:39; 7. Peters MC, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:388–94.

重症喘息の臨床的・社会経済的負担



症状および身体機能

- 89%が毎日の喘鳴、56%が咳、39%が息切れを報告¹
- 最大94%が疲労感と睡眠の質の悪さを報告¹
- 69%が身体活動の制約を報告¹
- 併存疾患は、軽度～中等度の喘息より重症喘息で多い²



患者報告による社会的・経済的負担

- 重症喘息患者の雇用率は軽症喘息患者よりも低い²
- 頻繁な転職²
- 73%が仕事の生産性の低下を報告¹
- 社会的制約が大きい³



治療の負担

- 複数のデバイスを用いた複雑な治療レジメンの自己管理が必要な場合がある¹
- 長期OCS治療によるQoLの初期の改善は、副作用によって減弱することがある⁴



医療制度の負担

- 年間約0.6~2.0回の救急来院と0.5~0.6回の入院²
- 入院費用は1万ユーロ以上/患者/年²

OCS、経口ステロイド薬; QoL、生活の質。

1. McDonald VM, et al. *Med J Aust.* 2018;209(Suppl. 2):S28–33; 2. Chen S, et al. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:2075–88;

3. Foster JM, et al. *Eur Respir J.* 2017;50:1700765; 4. Volmer T, et al. *Eur Respir J.* 2018;52:1800703.

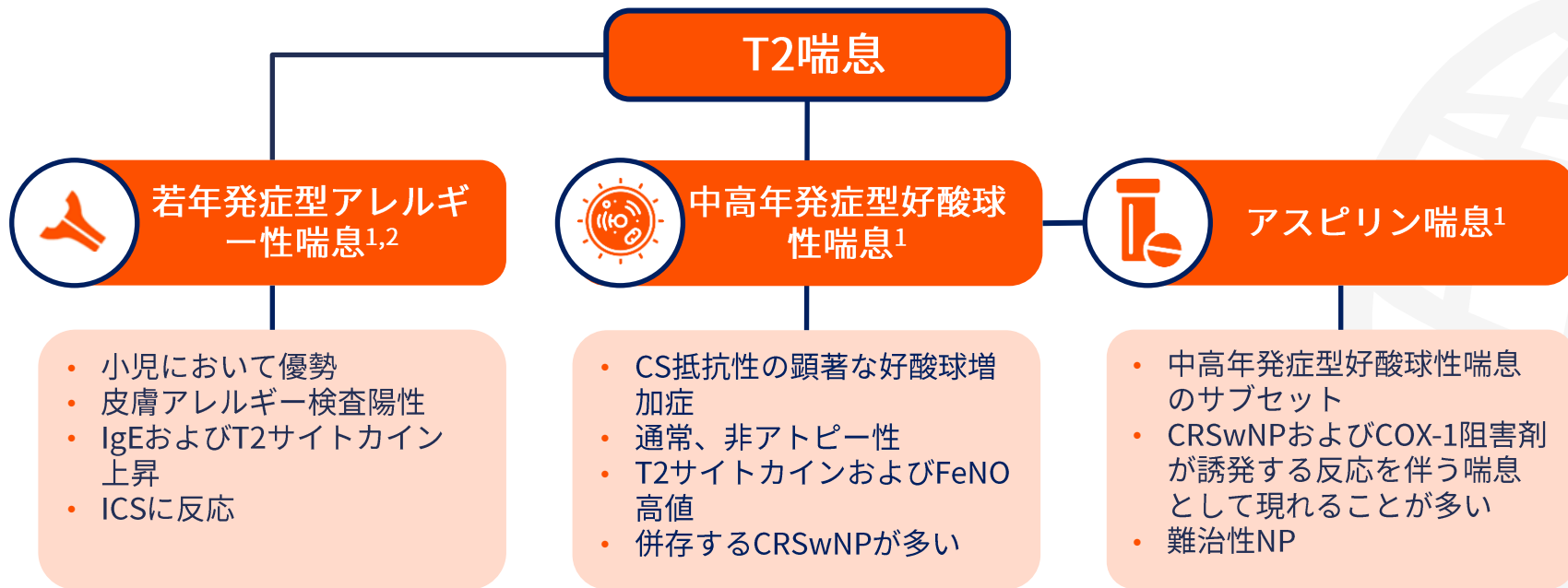
エンドタイプ分類とバイオマーカーは、重症2型 喘息の治療法の選択にどのように役立つか

Katharine Woessner博士

Scripps Clinic Medical Group、
サンディエゴ、カリフォルニア州、米国



T2喘息エンドタイプ内の表現型



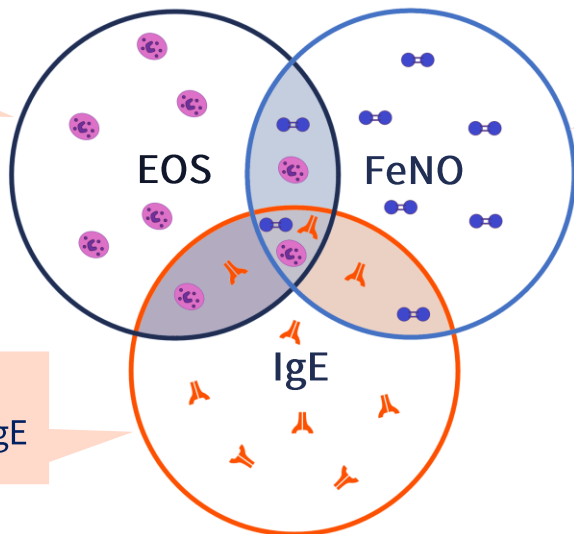
COX-1、シクロオキシゲナーゼ-1; CRSwNP、鼻のポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎; CS、コルチコステロイド; FeNO、呼気中一酸化窒素濃度; ICS、吸入ステロイド薬; IgE、免疫グロブリンE; NP、鼻ポリープ; T2、2型。

1. Kuruvilla ME, et al. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56:219-33; 2. Trivedi M, et al. *Front Pediatr.* 2019;7:256.

T2喘息のバイオマーカー1-3

T2炎症は個々のバイオマーカーまたは複数のバイオマーカーの組み合わせで検出できる

- 血中EOS \geq 150/ μ L
- 痰中EOS \geq 2%



- FeNO \geq 20 ppb

- 皮膚プリックテスト
- 関連アレルゲンに対する特異的IgE



バイオマーカーの評価は、可能な限り低いOCS用量で最大3回行う必要がある場合がある

患者症例



- 重症喘息の40歳女性
- 高用量ICS投与中
- 増悪を繰り返し、症状が持続している
- バイオマーカー分析/エンドタイピング歴なし

この患者にどのようなバイオマーカー検査を行い、その結果をどのように治療法の選択に反映させるか

最近のデータと臨床ガイドラインは、どのように重症2型喘息患者の長期管理の参考となるか

Katharine Woessner博士

Scripps Clinic Medical Group、
サンディエゴ、カリフォルニア州、米国



重症T2喘息の体系的な管理法

- 国際ERS/ATSガイドライン-重症喘息の管理に関する推奨事項¹
- GINA 2021 Pocket Guide for Difficult-to-Treat & Severe Asthma-臨床診療の概要²
- EAACI Guidelines-生物学的製剤の使用に関する推奨事項³

推奨内容：

- 評価の重要性—重症喘息の表現型²
- 重度の喘息患者に対する生物学的製剤による標的治療の検討³
- 重度喘息の評価と治療のための意思決定の樹状図²

GINA 2021 Pocket Guide：重症喘息の管理のための全体的な手順²

1

治療が困難な
成人および青年の喘息の調査
と管理

2

重度の表現型を
評価し、治療する
非生物学的製剤および生物学的製剤
によるアドオンT2標的治療を検討

3

治療の
観察/管理

ATS、American Thoracic Society; EAACI、European Academy of Allergy and Clinical Immunology; ERS、European Respiratory Society; GINA、Global Initiative for Asthma; T2、2型。

1. Holguin F, et al. *Eur Respir J.* 2020;55:1900588; 2. GINA. 2021. 以下で入手可能：www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SCREEN-WMS.pdf (2021年10月27日アクセス); 3. Agache I, et al. *Allergy.* 2021;76:14-44.

重症喘息患者における生物学的製剤の最新データ

生物学的製剤	適応 ¹	試験の詳細	治験対象集団	結果
ベンラリズマブ (抗IL-5Rα) ²	<ul style="list-style-type: none"> アドオン、重度好酸球性喘息 	<ul style="list-style-type: none"> 非盲検単群PONENTE試験 (NCT03557307) ベンラリズマブ開始後のステロイド減量アルゴリズム 	OCSによる維持療法中の重度好酸球性喘息成人	<ul style="list-style-type: none"> 63%でOCSを中止、82%でOCSを中止または用量≤5mgを達成 75%でOCS減量中に増悪がなかった
デュピルマブ (抗-IL-4Rα) ³	<ul style="list-style-type: none"> アドオン、重症/OCS依存性、好酸球性/T2喘息 CRSwNP 	<ul style="list-style-type: none"> 第III相OLE、TRAVERSE試験 (NCT02134028)⁴ 長期安全性/有効性 	親試験の中等症～重症喘息患者またはOCS依存性重症喘息患者	<ul style="list-style-type: none"> 安全性/有効性は親試験と同様 148週間のT2炎症サブグループの結果： <ul style="list-style-type: none"> - AERは徐々に低下 - 肺機能の改善が持続
メポリズマブ (抗IL-5) ⁵	<ul style="list-style-type: none"> アドオン、重症の好酸球性喘息 EGPA 	<ul style="list-style-type: none"> REALITI-A観察コホート試験 有効性/安全性 	重症喘息患者	1年間追跡後： <ul style="list-style-type: none"> 臨床的に重要な増悪が69%減少 入院やED来院が77%減少
イテベキマブ (抗IL-33) ⁶	<ul style="list-style-type: none"> 治験 	<ul style="list-style-type: none"> 第III相試験 (NCT03387852) イテベキマブ対イテベキマブ+デュピルマブ対デュピルマブ対PBO 	ICS+LABAを投与中の中程度～重症喘息成人	<ul style="list-style-type: none"> イテベキマブで喘息コントロールがPBOより改善 イテベキマブ単独療法：22%で喘息コントロールが不十分 イテベキマブ+デュピルマブ：27%で喘息コントロールが不十分
テゼペルマブ (抗TSLP) ⁷	<ul style="list-style-type: none"> 治験 	<ul style="list-style-type: none"> 第III相NAVIGATOR試験 (NCT03347279) 有効性/安全性 	コントロールされていない重症喘息の成人	<ul style="list-style-type: none"> PBO+SoC*よりも有意な改善がAERの1年時点でみられた (p<0.001)

*SoCは、中用量または高用量の吸入ステロイド薬に加えて、OCSの有無にかかわらず、少なくとも1種類の長期管理薬と定義。AER、年間増悪率; CRSwNP、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎; ED、救急科; EGPA、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症; ICS、吸入ステロイド薬; IL、インターロイキン; LABA、長時間作用性β2刺激薬; OCS、経口ステロイド薬; OLE、非盲検長期投与試験; PBO、プラセボ; Rα、受容体αサブユニット; SoC、標準治療; T2、2型; TSLP、胸腺間質性リンパ球新生因子。

1. GINA. 2021. 以下で入手可能：www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf (2021年11月11日アクセス);

2. Menzies-Gow A, et al. *Lancet Respir Med*. 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00352-0; 3. Wechsler ME, et al. *Lancet Respir Med*. 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2; 4. NCT02134028. 以下で入手可能：www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02134028 (2021年11月9日アクセス);

5. Harrison T, et al. *Eur Respir J*. 2020;56:2000151; 6. Wechsler ME, et al. *N Engl J Med*. 2021;385:1656–68; 7. Menzies-Gow A, et al. *N Engl J Med*. 2021;384:1800–9.

患者症例



- 52歳男性患者
- 従来 of 療法による長期治療後、生物学的製剤療法で管理中
- 従来 of 療法でICSに累積暴露するに至ったが、症状をコントロールできず、患者のQoLに負担がかかっていた
- バイオマーカー：血中好酸球200細胞/ μ LおよびFeNO 25ppb

新しい生物学的製剤療法が、このT2喘息患者のQoLと長期管理にどのような影響をもたらすと期待するか